

## Dopamine D<sub>1</sub> Receptor 효능제인 SKF 81297의 이노작용에 대한 신장 신경 제거 및 Dopamine D<sub>1</sub> Receptor 차단제인 SCH 23390의 영향

고석태\*<sup>1</sup> · 정경희 · 임동윤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>조선대학교 약학대학 약물학교실, <sup>2</sup>조선대학교 의과대학 약리학교실

### Effects of Renal Denervation and SCH 23390, Dopamine D<sub>1</sub> Receptor Antagonist, on Diuretic Action of SKF 81297, Dopamine D<sub>1</sub> Receptor Agonist, in Dog

Suk Tai Ko\*<sup>1</sup>, Kuong HEE Chung and Dong Yoon LIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University

<sup>2</sup>Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received March 4, 2002 ; accepted March 20, 2002)

**Abstract** – It had been reported previously that (±)6-chloro-7,8-dihydroxy-1-phenyl 2,3,4,5-tetra-hydro -1H-3 benzazepine (SKF 81297), dopamine D<sub>1</sub> receptor agonist, produced diuresis by both indirect action through central function and direct action being induced in kidney. This study was attempted in order to examine the diuresis mechanism of such SKF 81297. Diuretic action of SKF 81297 given into the vein or the carotid artery was not affected by renal denervation, whereas diuretic action of SKF 81297 administered into a renal artery was blocked completely by renal denervation, and then diuretic action of SKF 81297 injected into carotid artery was inhibited by SCH 23390, dopamine D<sub>1</sub> receptor antagonist, given into carotid artery. Above results suggest that indirect diuretic action of SKF 81297 elicits through central dopamine D<sub>1</sub> receptor and direct diuresis in kidney by influence of renal nerves.

**Key words** □ dog, indirect and direct diuretic action, renal denervation, SKF 81297, SCH 23390

Dopamine을 사람이나 개의 정맥내 투여하면 신장 혈관이 확장된다. 이로 인하여 신장 혈류량이 증대함으로써 이노작용과 Na<sup>+</sup>배설 증가가 나타난다(Goldberg, 1972). 또한 개의 한쪽 신장 동맥내에 dopamine을 투여하면 투여 신장에서 이노작용과 Na<sup>+</sup>배설 증가를 일으킨다. 이때 신장 혈류량과 신장 수질혈류량의 증가가 나타난다(고 and 강, 1984). Dopamine 수용체는 대체적으로 D<sub>1</sub>과 D<sub>2</sub>로 분류되는데(Hardman 등, 1996; Keblavian and Calne, 1979) 그 기준은 adenylyclase를 활성화시키는지의 여부에 따른다(Arnt 등, 1992) 것으로 활성화시키는 것은 D<sub>1</sub> 수용체, 억제하는 것은 D<sub>2</sub> 수용체라고 하며 다시 D<sub>1</sub> 수용체는 adenylyclase를 활성화시키는 효력은 dopamine의 그것과 비교한 D<sub>1</sub> 수용체의 기능계수(functional index=FI)에 따라 그 효능을 평가한다(Arnt 등, 1992; Itoh 등, 1984; Andersen 등, 1985; Arnt 등, 1988a; Andersen and

Jandsen, 1990). 개의 한쪽 신장 동맥내에 dopamine을 투여하였을 때 나타나는 이노작용(고 and 강, 1984)은 dopamine 수용체 길항제로 알려진 haloperidol (Seeman, 1981)에 의하여 억제된다(고 and 강, 1984). 그러나 haloperidol은 특수성이 낮기 때문에(Hytell, 1983) dopamine의 이런 신장작용이 D<sub>1</sub>에 의한 것인지, D<sub>2</sub>를 통한 것인지 판별은 어렵게 되었다. 따라서 이 점을 확인하기 위하여 선택적이고 강력하며 기능계수가 큰 dopamine D<sub>1</sub> 수용체의 효능제로 알려진(±)6-chloro-7,8-dihydroxy-1-phenyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3 benzazepine (SKF 81297) (Iorio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)을 개의 정맥내에 투여하였을 때 이노작용과 Na<sup>+</sup>배설 증가를 일으켰으며 한쪽 신동맥내에 투여하였을 때는 SKF 81297을 투여한 실험신에서는 뚜렷하게, 투여하지 않은 대조신에는 약하게 이노작용과 Na<sup>+</sup>배설 증가를 일으켰다. 또한 경동맥내 투여하였을 때에도 이노작용과 Na<sup>+</sup>배설 증가가 야기되었다. 따라서 SKF 81297을 중추를 통한 간접적인 것과 신

\*To whom correspondence should be addressed.

장내에서의 직접적인 이노작용을 겸유하는 것으로 생각되었다(고 and 정, 2001). 따라서 이런 작용의 기전을 규명하기 위하여 이 SKF 81297의 이노작용에 대한 신장 신경 제거와 dopamine D<sub>1</sub> 수용체 차단제인 SCH 23390 (Stoof and Keabian, 1984; Iorio 등, 1983; Hytell, 1983)의 영향을 검토하였다.

### 실험방법

#### 재료

사용약물은 SKF 81297 (RBI, USA), creatinine anhydrous (Sigma, USA), p-aminohippuric acid (Sigma, USA), pentobarbital sodium (Entobar®, 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기는 spectrophotometer (Shimadzu, Japan), flame photometer (Ciba-Corning, England), osmometer (Advanced, USA), peristaltic pump (Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump (KD Scientific, USA), physiography (Ugo Basile, Italy), centrifuge (Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus (Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 체중 10~15 kg의 잠견을 암수 구별 없이 사용하되 발정기에 있거나 임태중인 암컷은 제외시켰다.

#### 방법

##### 정맥내 약물 투여 실험

실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에背位로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endo-tracheal tube를 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 시행하거나 같은 정맥내에 주사기를 사용하여 bolus로 시행하였고, 집뇨는 배위로 고정한 개를 정중 절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다.

##### 한쪽 신동맥내 약물 투여 실험

정맥내 약물 투여 실험과 같이 처리한 개의 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 요를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개하여 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 穿刺하여 12 ml/hr의 속도로 0.9% saline을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이

용하여 bolus로 주사하였다.

##### 경동맥내 약물 투여 실험

정맥내 약물 투여 실험과 같이 처리한 개의 정부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다.

##### 한쪽 신장 신경 제거 실험

정맥내 약물 투여 실험과 같이 처리한 개를 이용하여 Elsa 등(Elsa 등, 1975)의 방법에 따라 한쪽 신동맥내 약물 투여시처럼 좌측 신동맥을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 10% alcoholic phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분 동안 피복하여 신장 신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% saline으로 여러 번 세척하였다. 신장 신경을 제거한 후 일부 동물에서는 신장 동맥의 경축이 나타났다. 이런 동물 중 일정 시간 후까지 회복되지 않으면 실험에서 제외시켰다.

##### Dopamine D<sub>1</sub> 수용체와의 관계 실험

앞의 실험에서와 같이 처리한 개에 D<sub>1</sub> 차단제를 투여한 일정시간 후 신장기능이 일정하게 되었을 때 SKF 81297을 투여하여 나타나는 요량을 비롯한 신장기능의 변화를 SKF 81297 투여전의 대조치와 비교 관찰하였다.

##### Clearance 물질 투여 및 측정법

Creatinine과 PAH를 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine 50.0 mg/kg, PAH 6.0 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 요중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 한쪽 대퇴동맥에 heparin-saline (400 IU)을 채워 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈, 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 요와 함께 분석에 사용하였다. Creatinine은 Phillips (Phillips, 1944)의 방법, PAH는 Smith 등(Smith 등, 1945)의 방법에 의하였으며 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

##### 혈압 측정 및 기타 실험

혈압의 변동은 채혈하기 위하여 PE관을 삽입한 대퇴동맥이 아닌 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiography 상에 기록하여 계속하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다.

##### 통계처리

통계적 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을

Student's paired t-test (Snedecor and Cochran, 1980)로 처리 검토하였다.

### 실험결과

#### 정맥내에 투여한 SKF 81297의 이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

한쪽 신장 신경을 제거한 다음, 신장기능이 정상으로 회복되면 신장 신경을 제거한 신장에서 신장 제거의 영향이 분명히 나타나고 요량이 일정하게 유출되는 것을 확인한 후 10분 간격으로 두 번의 대조치를 측정한 다음 SKF 81297의 일정량을 정맥내 투여하여 나타난 신장기능의 변화를 신경을 제거하지 않은 신장의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table I은 한쪽 신장 신경을 제거한 후 정맥내에 SKF 81297을 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 주입한 실험을 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기서 나타난 바와 같이 신장 신경 제거에 SKF 81297의 이뇨작용에 아무런 영향을 나타내지 않았다. 신경 제거 신장(D)에서의 요량 증가율은 신경이 존재하는 신장(I)의 요량 증가와 비슷하였음이 확인되었을 뿐 아니라

다른 기능 즉, 삼투질제거율( $C_{osm}$ )과 요중  $\text{Na}^+$  배설량( $E_{\text{Na}}$ )와 양쪽 신장에서와 비슷한 양상을 나타내었다.

Table II는 한쪽 신장 신경을 제거한 후 SKF 81297을 증량하여 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 정맥내 주입한 실험을 종합한 것이다. 여기서도 신장의 신경제거는 SKF 81297의 이뇨작용에 전혀 영향을 미치지 않았다. 양쪽 신장에서 요량을 비롯한  $C_{osm}$ ,  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ 의 현저한 증가와 사구체여과율(GFR)의 부분적 증가 및 신장혈류량(RPF)의 증가가 나타났다.

#### 한쪽 신장 동맥내에 투여한 SKF 81297의 이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

한쪽의 신장 신경을 제거한 후, 신경을 제거한 신장의 동맥내에 SKF 81297을 주입하여 나타나는 신장기능의 변화를 다른 쪽 신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table III는 SKF 81297을 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 신경을 제거한 신장 동맥내에 주입한 실험을 종합한 것이다. SKF 81297에 의하여 실험신장에서 요량의 증가현상을 발견할 수 없었다. SKF 81297을 투여한 후, 첫 번 재기(0~10 min)에서는 실험신에서 요량을 비롯한  $E_{\text{Na}}$ 가 증가의 경향

**Table I.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused intravenously in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	D	1.84 $\pm$ 0.18	2.20 $\pm$ 0.19*	2.28 $\pm$ 0.11*	2.25 $\pm$ 0.12*
	I	1.64 $\pm$ 0.15	1.85 $\pm$ 0.13*	1.98 $\pm$ 0.12*	2.05 $\pm$ 0.10*
GFR (ml/min)	D	19.0 $\pm$ 0.91	20.6 $\pm$ 0.76	20.7 $\pm$ 0.89	25.7 $\pm$ 1.72v
	I	19.9 $\pm$ 1.33	20.7 $\pm$ 1.34	20.9 $\pm$ 1.07	21.4 $\pm$ 1.39*
RPF (ml/min)	D	44.1 $\pm$ 2.44	50.9 $\pm$ 0.96*	52.3 $\pm$ 0.72*	53.3 $\pm$ 0.34*
	I	44.0 $\pm$ 2.48	52.3 $\pm$ 1.63*	54.2 $\pm$ 0.89*	56.0 $\pm$ 0.16*
$C_{osm}$ (ml/min)	D	2.00 $\pm$ 0.16	2.32 $\pm$ 0.16*	2.40 $\pm$ 0.09*	2.34 $\pm$ 0.07*
	I	1.91 $\pm$ 0.09	2.07 $\pm$ 0.20*	2.23 $\pm$ 0.18*	2.28 $\pm$ 0.16*
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	D	-0.16 $\pm$ 0.08	-0.12 $\pm$ 0.07	-0.12 $\pm$ 0.10	-0.09 $\pm$ 0.09
	I	-0.27 $\pm$ 0.04	-0.22 $\pm$ 0.05	-0.25 $\pm$ 0.06	-0.23 $\pm$ 0.04
$E_{\text{Na}}$ ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	D	153.5 $\pm$ 12.24	180.6 $\pm$ 10.46*	188.6 $\pm$ 10.94*	193.6 $\pm$ 10.87*
	I	143.5 $\pm$ 9.32	163.1 $\pm$ 8.04*	176.1 $\pm$ 7.04*	191.3 $\pm$ 9.48*
$R_{\text{Na}}$ (%)	D	94.5 $\pm$ 0.68	94.1 $\pm$ 0.56	93.9 $\pm$ 0.22	93.7 $\pm$ 0.34
	I	95.2 $\pm$ 0.02	94.8 $\pm$ 0.18	94.5 $\pm$ 0.16	94.0 $\pm$ 0.09
$E_{\text{K}}$ ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	D	27.3 $\pm$ 0.70	31.5 $\pm$ 0.40	33.9 $\pm$ 0.27*	32.4 $\pm$ 0.72*
	I	22.2 $\pm$ 1.70	26.2 $\pm$ 2.08	27.7 $\pm$ 2.37*	27.6 $\pm$ 2.41*
$R_{\text{K}}$ (%)	D	70.8 $\pm$ 2.01	69.2 $\pm$ 1.54	67.0 $\pm$ 1.16	68.4 $\pm$ 1.14
	I	78.3 $\pm$ 2.13	75.5 $\pm$ 2.44	74.4 $\pm$ 3.20	75.2 $\pm$ 2.88
$\text{K}^+/\text{Na}^+$ (%)	D	18.6 $\pm$ 0.98	17.7 $\pm$ 0.80	18.0 $\pm$ 0.04	16.8 $\pm$ 0.29
	I	15.0 $\pm$ 0.76	15.6 $\pm$ 0.52	15.2 $\pm$ 0.75	14.0 $\pm$ 0.91

Mean $\pm$ S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol: Rate of urine flow. GFR: Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance.  $C_{osm}$  and  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ : Clearances of osmotically active substance and solute free water, resp..  $E_{\text{Na}}$  and  $E_{\text{K}}$ : Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp..  $R_{\text{Na}}$  and  $R_{\text{K}}$ : Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp.. D: Denervated experimental left kidney. I: Innervated contralateral kidney.  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ : Ratio of potassium against sodium in urine. Significant decrease was marked with open circle(O) and significant increase was marked with asterisk(\*) from corresponding control value by Student's paired test. SKF 81297 was given at 0 time.

**Table II.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (3.0 µg/kg/min) infused intravenously in dog

Parameters	Control		Times (min) after administration of SKF 81297			
			0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	D	1.84 ± 0.18	2.33 ± 0.13*	2.30 ± 0.12*	2.35 ± 0.17*	2.53 ± 0.12*
	I	1.64 ± 0.15	2.08 ± 0.12*	2.05 ± 0.16*	2.08 ± 0.10*	2.15 ± 0.12*
GFR (ml/min)	D	19.0 ± 0.91	21.4 ± 1.23	21.3 ± 0.80	21.1 ± 0.76	22.5 ± 1.01*
	I	19.9 ± 1.33	21.4 ± 1.41	22.0 ± 1.01*	21.8 ± 1.36*	22.3 ± 1.01*
RPF (ml/min)	D	44.1 ± 2.44	56.4 ± 2.25*	53.9 ± 2.07*	56.5 ± 2.99*	55.3 ± 3.34*
	I	44.0 ± 2.48	56.4 ± 2.25*	55.0 ± 2.27*	56.1 ± 2.74*	55.3 ± 2.38*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	2.00 ± 0.16	2.45 ± 0.05*	2.43 ± 0.07*	2.51 ± 0.13*	2.75 ± 0.14*
	I	1.91 ± 0.09	2.32 ± 0.20*	2.35 ± 0.13*	2.39 ± 0.11*	2.55 ± 0.06*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	-0.16 ± 0.08	-0.13 ± 0.08	-0.13 ± 0.07	-0.16 ± 0.07	-0.22 ± 0.05
	I	-0.27 ± 0.04	-0.24 ± 0.04	-0.30 ± 0.03	-0.31 ± 0.04	-0.41 ± 0.03
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	D	153.5 ± 12.24	197.5 ± 10.67*	200.5 ± 12.21*	206.8 ± 12.55*	219.5 ± 18.30*
	I	143.5 ± 9.32	195.7 ± 13.80	189.2 ± 13.51*	199.0 ± 11.61*	239.2 ± 13.56*
R <sub>Na</sub> (%)	D	94.5 ± 0.68	93.8 ± 0.34	93.7 ± 0.18	93.4 ± 0.31	93.4 ± 0.56
	I	95.2 ± 0.02	93.9 ± 0.04	94.3 ± 0.13	93.9 ± 0.04	94.1 ± 0.02
E <sub>K</sub> (µEq/min)	D	27.3 ± 0.70	33.3 ± 1.77*	32.8 ± 1.79*	32.9 ± 1.52*	31.6 ± 0.98*
	I	22.2 ± 3.39	27.8 ± 5.61*	27.7 ± 5.66*	28.8 ± 5.41*	27.5 ± 4.94*
R <sub>K</sub> (%)	D	70.8 ± 2.01	68.8 ± 0.13	69.3 ± 0.54	68.9 ± 0.31	71.8 ± 0.38
	I	78.3 ± 2.13	75.2 ± 3.62	75.8 ± 4.05	74.6 ± 3.38	76.1 ± 3.35
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	D	18.6 ± 0.98	16.8 ± 0.85	16.3 ± 0.72	16.0 ± 0.94	14.6 ± 0.98
	I	15.0 ± 0.76	13.5 ± 0.96	13.9 ± 1.01	13.9 ± 0.96	13.4 ± 0.93

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

**Table III.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (0.5 µg/kg/min) infused into a renal artery in dog

Parameters	Control		Times (min) after administration of SKF 81297		
			0~10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	D	2.64 ± 0.24	2.95 ± 0.26	2.60 ± 0.24	2.65 ± 0.24
	I	0.65 ± 0.08	0.78 ± 0.09	0.80 ± 0.08*	0.86 ± 0.08*
GFR (ml/min)	D	18.9 ± 2.14	19.8 ± 2.21	18.4 ± 2.17	18.2 ± 2.10
	I	14.3 ± 0.89	17.9 ± 1.48*	16.5 ± 1.05*	16.2 ± 0.96
RPF (ml/min)	D	45.1 ± 4.99	50.2 ± 3.91*	48.7 ± 3.69*	48.6 ± 3.58*
	I	41.3 ± 0.95	48.9 ± 1.88*	43.6 ± 0.49	45.8 ± 0.45*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	1.86 ± 0.14	2.09 ± 0.16*	1.88 ± 0.15	1.84 ± 0.14
	I	0.63 ± 0.07	0.76 ± 0.07	0.78 ± 0.06	0.83 ± 0.06
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	0.78 ± 0.13	0.86 ± 0.14	0.83 ± 0.13	0.81 ± 0.13
	I	0.03 ± 0.08	0.02 ± 0.10	0.02 ± 0.08	0.03 ± 0.08
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	D	173.5 ± 9.28	196.5 ± 10.56	180.2 ± 9.87	178.9 ± 10.24
	I	52.8 ± 5.55	63.1 ± 0.12	66.5 ± 4.84	72.5 ± 4.77
R <sub>Na</sub> (%)	D	94.4 ± 1.41	94.2 ± 1.48	94.3 ± 1.48	94.4 ± 1.61
	I	97.8 ± 0.36	96.8 ± 0.27	96.5 ± 0.29	96.0 ± 0.29
E <sub>K</sub> (µEq/min)	D	37.2 ± 4.06	38.5 ± 3.99	34.4 ± 3.64	33.1 ± 3.51
	I	23.1 ± 2.24	27.2 ± 2.50*	20.2 ± 1.81	19.2 ± 1.65
R <sub>K</sub> (%)	D	63.9 ± 4.66	65.7 ± 4.14	67.3 ± 4.03*	68.3 ± 3.95*
	I	71.9 ± 7.16	72.2 ± 6.10	76.5 ± 5.01*	76.4 ± 5.01*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

**Table IV.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (1.5 µg/kg/min) infused into a renal artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297				
		0~10	10~20	20~30	30~40	
Vol (ml/min)	D	2.64 ± 0.24	2.55 ± 0.22	2.68 ± 0.24	2.65 ± 0.22	2.65 ± 0.22
	I	0.65 ± 0.08	0.80 ± 0.15*	0.89 ± 0.07*	0.84 ± 0.08*	0.79 ± 0.09*
GFR (ml/min)	D	18.9 ± 1.07	19.5 ± 1.19	19.1 ± 1.13	19.5 ± 1.90	19.6 ± 1.88
	I	14.3 ± 0.89	17.1 ± 0.83*	17.0 ± 0.76*	16.8 ± 0.92*	16.5 ± 0.56*
RPF (ml/min)	D	45.1 ± 4.99	51.1 ± 2.53*	51.0 ± 2.39*	52.0 ± 1.72*	52.9 ± 1.90*
	I	41.3 ± 0.95	51.0 ± 2.86*	50.5 ± 3.06*	46.9 ± 1.92*	43.1 ± 0.22*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	1.86 ± 0.19	1.88 ± 0.18	1.85 ± 0.18	1.85 ± 0.17	1.89 ± 0.17
	I	0.63 ± 0.07	0.66 ± 0.04	0.66 ± 0.03	0.62 ± 0.05	0.55 ± 0.09
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	0.78 ± 0.10	0.83 ± 0.10	0.83 ± 0.10	0.80 ± 0.10	0.76 ± 0.10
	I	0.03 ± 0.04	0.04 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.06 ± 0.05	0.08 ± 0.04
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	D	173.5 ± 9.28	187.7 ± 10.59	190.1 ± 10.16	190.6 ± 9.37	192.9 ± 8.94
	I	52.8 ± 5.55	77.6 ± 3.75*	78.8 ± 3.99*	74.6 ± 4.26*	78.1 ± 5.40*
R <sub>Na</sub> (%)	D	94.4 ± 1.41	94.5 ± 1.52	94.2 ± 1.43	94.2 ± 1.36	94.0 ± 1.25
	I	97.8 ± 0.36	96.3 ± 0.20	96.0 ± 0.22	96.2 ± 0.22	95.8 ± 0.34
E <sub>K</sub> (µEq/min)	D	37.2 ± 4.06	33.2 ± 3.38	32.9 ± 3.33	32.6 ± 3.12	33.2 ± 3.15
	I	23.1 ± 2.24	26.9 ± 1.42*	26.8 ± 1.24*	26.5 ± 1.35*	26.2 ± 1.55*
R <sub>K</sub> (%)	D	63.9 ± 4.66	70.1 ± 3.38*	69.6 ± 3.45*	69.8 ± 3.32*	69.4 ± 3.35*
	I	71.9 ± 7.16	69.0 ± 3.87	68.1 ± 3.44	69.0 ± 3.69	68.2 ± 4.34

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

**Table V.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (1.0 µg/kg) given into carotid artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	D	1.45 ± 0.12	1.57 ± 0.14	1.65 ± 0.15	1.67 ± 0.12
	I	1.17 ± 0.14	1.18 ± 0.14	1.13 ± 0.15	1.17 ± 0.17
GFR (ml/min)	D	29.1 ± 0.36	30.0 ± 0.38	30.1 ± 1.01	30.2 ± 1.15
	I	28.7 ± 0.91	29.3 ± 1.04	28.5 ± 0.82	28.7 ± 0.71
RPF (ml/min)	D	61.0 ± 3.22	64.2 ± 4.40	65.1 ± 4.57	60.0 ± 4.68
	I	53.2 ± 0.75	55.4 ± 1.72	52.7 ± 3.87	55.0 ± 2.08
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	1.86 ± 0.11	1.91 ± 0.19	1.94 ± 0.13	1.98 ± 0.16
	I	1.67 ± 0.16	1.65 ± 0.14	1.55 ± 0.14	1.58 ± 0.18
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	-0.41 ± 0.12	-0.34 ± 0.14	-0.21 ± 0.14	-0.32 ± 0.15
	I	-0.51 ± 0.11	-0.46 ± 0.12	-0.42 ± 0.12	-0.39 ± 0.14
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	D	125.8 ± 9.86	131.6 ± 8.78	140.3 ± 7.96	136.2 ± 6.64
	I	119.3 ± 14.54	115.3 ± 12.48	117.5 ± 13.34	116.9 ± 14.97
R <sub>Na</sub> (%)	D	97.1 ± 0.46	97.0 ± 0.40	96.8 ± 0.42	96.9 ± 0.38
	I	97.2 ± 0.70	97.3 ± 0.60	97.2 ± 0.68	97.2 ± 0.72
E <sub>K</sub> (µEq/min)	D	28.7 ± 1.06	29.4 ± 1.53	33.1 ± 2.00	33.4 ± 2.02
	I	25.5 ± 1.01	27.2 ± 1.08	26.5 ± 2.09	25.9 ± 2.82
R <sub>K</sub> (%)	D	80.2 ± 1.71	80.3 ± 1.14	77.9 ± 1.39	77.7 ± 1.52
	I	81.9 ± 1.01	81.1 ± 1.04	81.1 ± 1.67	81.3 ± 2.26
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	D	26.7 ± 2.48	25.0 ± 2.24	24.9 ± 1.74	25.3 ± 1.56
	I	32.9 ± 4.75	34.1 ± 4.85	31.6 ± 4.00	32.2 ± 4.00
MAP (mmHg)		124.1 ± 9.08	119.7 ± 8.77	118.4 ± 9.83	120.7 ± 10.20

Mean ± S.E. from 6 experiments. MAP: Mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure +1/3 pulse pressure). Abbreviations are the same as in Table I.

**Table VI.** Effect of renal denervation on diuretic action of SKF 81297 (5.0 µg/kg) given into carotid artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297				
		0~10	10~20	20~30	30~40	
Vol (ml/min)	D	1.45 ± 0.12	1.75 ± 0.15*	1.80 ± 0.13*	1.82 ± 0.13*	1.82 ± 0.14*
	I	1.17 ± 0.14	1.32 ± 0.18*	1.43 ± 0.18*	1.47 ± 0.14*	1.40 ± 0.15*
GFR (ml/min)	D	29.1 ± 0.36	29.9 ± 1.25	29.6 ± 0.69	31.1 ± 0.35*	30.8 ± 0.26*
	I	28.7 ± 0.91	29.2 ± 0.73	29.3 ± 0.79	30.7 ± 0.68*	30.3 ± 0.33*
RPF (ml/min)	D	61.0 ± 3.22	60.5 ± 6.78	61.8 ± 5.54	64.5 ± 3.42*	64.1 ± 4.46*
	I	53.2 ± 0.75	56.3 ± 2.45	57.3 ± 2.49*	60.1 ± 1.44*	58.5 ± 1.75*
C <sub>osm</sub> (ml/min)	D	1.86 ± 0.22	2.02 ± 0.11	2.17 ± 0.20*	2.22 ± 0.23*	2.25 ± 0.22*
	I	1.67 ± 0.16	1.76 ± 0.21	1.98 ± 0.25*	2.15 ± 0.17*	1.98 ± 0.18*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	D	-0.41 ± 0.24	-0.27 ± 0.29	-0.37 ± 0.29	-0.41 ± 0.29	-0.43 ± 0.27
	I	-0.51 ± 0.22	-0.44 ± 0.29	-0.56 ± 0.30	-0.68 ± 0.27	-0.58 ± 0.24
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	D	125.8 ± 9.86	144.5 ± 8.05*	161.1 ± 10.76*	163.1 ± 10.95*	191.1 ± 15.39*
	I	119.3 ± 14.54	138.3 ± 18.80*	158.2 ± 14.14*	186.6 ± 6.77*	180.0 ± 11.5*
R <sub>Na</sub> (%)	D	97.1 ± 0.46	96.7 ± 0.42	96.3 ± 0.55	96.5 ± 0.51	95.8 ± 0.73
	I	97.2 ± 0.70	96.8 ± 0.87	96.3 ± 0.67	95.9 ± 0.30	96.0 ± 0.53
E <sub>K</sub> (µEq/min)	D	28.7 ± 2.11	36.2 ± 2.95*	37.6 ± 3.29*	38.4 ± 3.77*	39.5 ± 4.20*
	I	25.5 ± 2.04	27.2 ± 1.08	29.9 ± 3.07	32.7 ± 2.08*	38.5 ± 2.93*
R <sub>K</sub> (%)	D	80.2 ± 1.71	75.7 ± 2.03	74.4 ± 2.40	75.1 ± 2.59	74.4 ± 2.74
	I	81.9 ± 2.02	79.0 ± 2.44	77.1 ± 2.48	74.6 ± 2.15	76.6 ± 2.63
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	D	26.7 ± 2.48	25.2 ± 1.51	24.8 ± 1.95	25.4 ± 2.03	24.6 ± 2.44
	I	32.9 ± 4.75	34.3 ± 4.71	23.2 ± 2.04	22.0 ± 2.12	20.9 ± 2.18
MAP (mmHg)		124.1 ± 9.08	119.7 ± 8.37	118.6 ± 8.98	114.7 ± 11.54	115.6 ± 11.04

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I and V.

**Table VII.** Effect of SCH 23390 (30.0 µg/kg) given into carotid artery on diuretic action of SKF 81297(1.5 µg/kg/min) infused into carotid artery in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (µEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (µEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)
-20-0	5.3±0.70	40.3±0.98	92.6±5.93	4.45±0.33	0.88±0.48	356.9±40.92	94.2±0.56	69.1±9.48	66.1±3.84	19.1±0.74
SKF 81297 (1.5 µg/kg/min) into carotid artery										
0-10	5.35±0.41	40.2±1.07	92.1±5.56	4.60±0.15	0.75±0.36	368.6±30.54	93.9±0.34	70.6±9.20	65.3±3.66	18.8±0.91
10-20	5.08±0.39	39.6±0.68	92.0±5.86	4.43±0.12	0.65±0.32	356.3±28.43	94.0±0.37	62.2±6.51	67.2±3.77	18.1±0.90
20-30	4.95±0.33	39.0±0.16	90.6±7.36	4.41±0.08	0.54±0.32	358.8±24.07	93.9±0.37	63.3±7.65	67.6±3.79	17.4±0.97
30-40	4.73±0.26	37.7±0.91	89.6±8.04	4.28±0.06	0.45±0.32	353.3±22.82	93.7±0.46	62.4±6.38	66.6±3.90	17.5±0.79

Mean ± S.E. from 6 experiments. SCH 23390 was pretreated into carotid artery in a dose of 30.0µg/kg. Abbreviations are the same as in Table I.

을 나타냈으나 유의있는 결과는 아니었으며 RPF는 양쪽 신장에서 증가하는 현상이 발견되었다. 대조신장에서는 부분적 요량 증가와 더불어 GFR과 RPF 및 E<sub>Na</sub>의 증가와 R<sub>Na</sub>의 감소가 나타났다.

Table IV는 SKF 81297을 1.5 µg/kg/min으로 증량하여 투여한 실험을 종합한 것이다. 여기에서도 Table III의 결과와 마찬가지로 실험신에서는 요량을 비롯한 신장기능에 별다른 변화를 발견할 수 없었다. 대조신에서는 요량을 비롯한 GFR, RPF 및 E<sub>Na</sub>의 증가와 R<sub>Na</sub>의 감소가 나타났다.

**경동맥내 투여한 SKF 81297 이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향**

경동맥내 투여한 SKF 81297의 이뇨작용이 신장 신경 제거의 영향에 미치는 영향을 검토한 것이다.

경동맥내에(Table V) 투여한 SKF 81297이 이뇨작용을 나타내는데 필요한 유효량은 1.0 µg/kg 이상이였다(고 and 정, 2001). 그러나 1.0 µg/kg으로 실험이 수행된 것은 그 투여량이 정상적인 개에서는 나타나지 않지만 신경을 제거한 상태에서는 어떤 영향을 미치는가를 검토코자 하는 것이

다. Table V에서 나타난 바와 같이 SKF 81297, 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서는 신장 신경제거 상태에서도 신장 기능에 아무런 영향을 미치지 않았다.

Table VI는 한쪽 신장 신경을 제거한 개에 SKF 81297을 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 경동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. 경동맥내에 투여한 SKF 81297은 신장 신경제거에 의하여 전혀 영향을 받지 않았음을 확인할 수 있었다. 신경을 제거한 실험 신장에서 요량의 증가율은 대조치  $1.45 \pm 0.12 \text{ ml}/\text{min}$ 에 대하여 SKF 81297을 투여 후 첫 번 채기(0~10 min)에서 4번 채기(30~40 min)까지 각각 120.7, 124.1, 125.5 및 125.5%로써 평균 124.0%이었으며 대조신장에서도 대조치  $1.17 \pm 0.14 \text{ ml}/\text{min}$ 에 대하여는 각각 112.8, 122.2, 125.6, 119.7%로써 그 평균치는 120.1%였다. 그 증가비율이 유의있는 차이는 없으나 실험신에서 증가율이 약간 증대하였음을 발견할 수 있었다. 이에 따라  $C_{\text{osm}} E_{\text{Na}}$ , EK도 비슷한 비율로 양쪽 신장에서 다 같이 증가하였다.

#### 경동맥 내에 투여한 SKF 81297의 이노작용에 대한 SCH 23390의 영향

SCH 23390은 dopamine  $D_1$  수용체의 길항제이다(Stoof and Keabian, 1984; Iorio 등, 1983; Hytell, 1983). 이 SCH 23390을 경동맥내 투여하여 중추의 dopamine  $D_1$  수용체를 차단한 후 SKF 81297을 경동맥내 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table VII은 경동맥내에 투여한 SKF 81297의 이노작용에 대한 SCH 23390의 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다. Table VII에서 나타난 바와 같이 SCH 23390에 의하여 SKF 81297의 이노작용이 완전히 봉쇄되었을 뿐아니라 SKF 81297에 의한 이노작용과 더불어 나타나는 모든 신장기능의 변화도 억제되었음을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

Dopamine  $D_1$  수용체의 효능제인( $\pm$ )6-chloro-7,8-dihydroxy-1-phenyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3 benzazepine (SKF 81297) (Iorio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)은 개에서 중추를 통한 간접적인 것과 신장내에서의 직접적인 것을 겸유한 이노작용을 나타냄이 알려져 있다. 이러한 SKF 81297의 이노작용 기전을 규명하기 위하여 본 실험을 시행하였다. 정맥내에 또는 경동맥내에 투여한 SKF 81297의 이노작용은 신장 신경제거에 의하여 영향을 받지 않았으나 한쪽 신동맥내에 투여한 SKF 81297의 이노작용은 신장 신경 제거에 의하여 완전히 차단되었다. 나아가 경동맥내에 투여한 SKF 81297의 이노작용은 경동맥내에 투여한 dopamine  $D_1$  수용체의 차단제인 SCH 23390(Stoof and Keabian, 1984; Iorio 등, 1983;

Hytell, 1983)에 의하여 억제되었다. 이상의 결과로 보아 SKF 81297의 중추적인 이노작용은 중추의 dopamine  $D_1$  수용체를 통하여 나타나며 신장내에서의 직접작용에 의한 이노작용은 신장 신경의 영향에 의하는 것으로 평가된다. 신장의 어떤 약물에 의한 기능의 변화는 신장내에서의 직접적인 영향에 의하는 경우와 중추를 통한 간접적인 경우를 생각할 수 있으나 본 실험에 사용한 dopamine  $D_1$  수용체의 효능제인 SKF 81297 (Iorio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)은 중추적인 것과 직접적인 영향을 겸유한 이노작용을 나타내는 것으로 결론하였다(고 and 정, 2001). 먼저 중추적인 것은 신경을 통하는 경우와 내인성 물질에 의하는 경우를 고려할 수 있으나 본 실험에서는 정맥내 또는 경동맥내에 투여한 SKF 81297의 중추적 이노작용이 한쪽 신장 신경 제거에 의하여 전혀 영향을 받지 않았기 때문에 신장 신경과는 무관하다고 생각되어지나 경동맥내에 투여한 SKF 81297의 이노작용은 dopamine  $D_1$  수용체의 차단제인 SCH 23390 (Stoof and Keabian, 1984; Iorio 등, 1983; Hytell, 1983)에 의하여 차단되었음을 확인하였으므로 SKF 81297은 중추에서의 dopamine  $D_1$  수용체의 활성화를 통한 것으로 평가되며 중추의 dopamine  $D_1$  수용체의 활성화로 인하여 어떤 내인성물질의 유리 촉진이나 활성화의 증대에 의하는 것으로 고려할 수 있다. 내인성 물질로써 뇌하수체 후엽호르몬인 oxytocin (고, 1971)을 비롯한 acetylcholine (Stein 등, 1971), bradykinin(Stein 등, 1972), serotonin (5-HT) (고 등, 1996) 등의 분비촉진이나 생체내에서 arachidonic acid를 전구체로 하여 만들어지는 prostaglandines (고 and 박, 1990)와 NO와 같은 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) (Romeo 등, 1992; 고 등, 1998; Vidal 등, 1998)나 atrial natriuretic factor (ANF) (Green, 1990; Ashworth 등, 1989)의 분비 촉진이나 활성화 증대 등이 우선의 고려대상이라고 생각되어진다. 그러나 이러한 내인성 물질의 구체적인 규명을 위하여는 더 많은 연구적 추구가 필요하다. 한편 한쪽 신동맥내에 투여한 SKF 81297이 신장내에서의 이노작용은 신장 신경 제거에 의하여 완전히 봉쇄되었기 때문에 신장내의 신경과 밀접한 관계가 있다고 사료된다. 신장에는 부교감신경이 분포되어 있긴 하지만 많은 부분이 교감신경임이 알려져 있다 (Pitts, 1968; Bello-Reuss 등, 1977). 개의 신장 신경은 alpha 교감신경을 흥분시키거나 낮은 주파수로 전기자극하면 신세뇨관에서 peritubular capillary starling force를 통해서가 아니라 직접작용에 의하여  $\text{Na}^+$  재흡수를 촉진시킨다 (Bello-Reuss 등, 1977; Slick 등, 1975). 이와 반대로 개 (Nomura 등, 1977)나 흰쥐(Elsa 등, 1975; Berne, 1952)에서 신장 신경을 제거하거나 억제하면 GFR이나 RPF의 변화없이 세뇨관에서  $R_{\text{Na}}$ 의 감소가 나타나고 이에 따라  $E_{\text{Na}}$ 의 증가와 더불어 이노작용이 나타난다(Nomura 등,

1977). 따라서 신장 신경의 활성화는 E<sub>Na</sub>의 감소와 더불어 항이노작용을, 반대로 신장 신경의 억제는 E<sub>Na</sub>의 증가와 더불어 이노작용을 나타내게 된다(Elsa 등, 1975; Nomura 등, 1977; Berne, 1952). 따라서 SKF 81297이 신장내의 신경을 억제하므로써 신장 신경제거 상태와 같은 상황이 발생하여 R<sub>Na</sub>의 감소에 따른 E<sub>Na</sub>의 증대에 의한 이노작용이 나타나는 것으로 평가된다. 또한 이미 보고한 실험(고 and 정, 2001)에서 나타나는 바와 같이 SKF 81297의 신장내에서의 직접작용에 의한 이노작용 양상은 신장의 혈류역학적 개선없이 R<sub>Na</sub>의 감소에 따른 E<sub>Na</sub>의 증가에 의한 것으로 평가하였던 점을 고려한다면 SKF 81297의 신장내에서의 직접적인 작용은 신장 신경과 밀접한 관련성이 있는 것으로 판단하는 것이 타당하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 2001년도 조선대학교 연구조성비에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Andersen, P. H., Gr nvald, F. C. and Jansen, J. A. (1985). A comparison between dopaminestimulated adenylycylase and H<sup>3</sup>-SCH 23390 binding in rat striatum. *Life Sci.*, **37**, 1971-1975.
- Andersen, P. H. and Jandsen, J. A. (1990). Dopamine receptor agonists: Selectivity and dopamine D<sub>1</sub> receptor efficacy. *Eur. J. Pharmacol.*, **188**, 335-341.
- Andersen, P. H., Nielsen, E. B., Grø envald, F. C. and Braestrup, C. (1986). Some atypical neuroleptics inhibit [<sup>3</sup>H] SCH 23390 binding *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.*, **120**, 143-147.
- Arnt, J., Bogeso, K. P., Hyttel, J. and Meier, E. (1988a). Relative dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor affinity and efficacy determine whether dopamine agonist induce hyperactivity or oral stereotypy in rats. *Pharmacol. Toxicol.*, **62**, 121-126.
- Arnt, J., Hyttel, J. and Sanchez, C. (1992). Partial and full dopamine D<sub>1</sub> receptor agonists in mice and rats: relation between behavioural effects and stimulation of adenylyate cyclase activity *in vitro*. *Eur. J. Pharmacol.*, **213**, 259-26.
- Ashworth, R., Lote, C. J., Thewles, A. and Wood, J. A. (1989). Increased renal papillary solute concentration in response to atrial natriuretic factor (ANF) infusion in rats. *J. Physiol.*, **417**, 167-173.
- Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and Colinders, R. E. (1977). Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.*, **232**(1), F26-F32.
- Berne, R. M. (1952). Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized and unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, **171**, 14-158.
- Elsa, B. R., Rumulo, E. C., Enrique, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. (1975). Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.*, **56**, 208-212.
- Goldberg, L. I. (1972). Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.*, **24**, 1-29.
- Green, R. (1990). Renal actions of atrial natriuretic factor. In: Atrial natriuretic factor edited by A. D. Struthers. Blackwell Scientific publications, Oxford OX2 0EL, pp. 89-113.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. Gilman, A. G. (1996). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. McGraw Hill, International Edition, pp. 282-283.
- Hytell, J. (1983). SCH 23390-The first selective dopamine D<sub>1</sub> antagonist. *J. Pharmacol.*, **91**, 153-157.
- Iorio, L. C., Barnett, A., Leitz, F. H., Houser, V. P., Korduba, C. A. (1983). SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **226**, 462-468.
- Itoh, Y., Beaulieu, M. and Keabian, J. W. (1984). The chemical basis for the blockade of the D<sub>1</sub> dopamine receptor by SCH 23390. *Eur. J. Pharmacol.*, **100**, 119-124.
- Keabian, J. W. and Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, **277**, 93-96.
- 고석태. (1971). 닭의 신장 기능에 미치는 oxytocin의 영향. 약학회지, **1**, 34-36.
- 고석태 · 정경희. (2001). Dopamine D<sub>1</sub> Receptor 효능제인 SKF 81297의 신장작용. 응용약물학회지, **9**, 209-217.
- 고석태 · 강호연. (1984). 개의 신내 혈류에 미치는 dopamine의 영향. 약학회지, **28**, 149-160.
- 고석태 · 나한광 · 최인. (1996). 5-Hydroxytryptamine(5-HT)이 개의 신장 기능에 미치는 영향. 응용약물학회지, **1**, 7-18.
- 고석태 · 박화숙. (1990). Arachidonic acid가 개의 신장 기능에 미치는 영향. 약학회지, **34**, 252-261.
- 고석태 · 유강준 · 황명성. (1998). Nitric oxide의 합성 억제제인 N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginine의 신장작용. 약학회지, **5**, 519-526.
- Nomura, G., Tababtake, T., Arai, S., Unv., D., Shimao, M. and Hattori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.*, **232**, F16-F19.
- Phillips, B. A. (1994). Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods, edited by peters and van Slyke, William & Wilkins.
- Pitts, R. F. (1968). Physiology of the Kidney and Body Fluids, Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., p.150.
- Romero, J. C., Lahera, V., Salom, M. G. and Binondi, M. L. (1992). Role of the endo-thelium-dependent relaxing factor nitric oxide on renal function. *J. Am. Soc. Nephron.*, **2**, 1371-1387.
- Seeman, P. (1981). Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **32**, 229-313.
- Sidhu, A., van Ocne, J. C., Dandridge, P., Kaiser, C., Keabian, J. W. (1986). [125-1] SCH 23390: The ligand of choice for identifying the D<sub>1</sub> dopamine receptor. *Eur. Pharmacol.*, **128**, 213-217.
- Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and



- Kaloyanides, G. F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.*, **229**, 60-68.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.*, **21**, 388-404.
- Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, 7th ed. Iowa State Univ.
- Stein, J. H., Congbalay, R. I., Karsh, D. U., Osgood, R. W. and Ferries, T. F. (1972). The effects of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.*, **51**, 1709-1717.
- Stein, J. H., Reineck, J. H., Osgood, R. W. and Ferries, T. F. Effect of acetylcholine on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.*, **220**, 227-235.
- Stoof, J. C. and Kebabian, J. W. (1984). Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.*, **35**, 2281-2296.
- Vidal, M. J., Romero, J. C. and Vanhoutte, P. M. (1998). Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur. J. Pharmacol.*, **149**, 401-402.